

Les hépatites chroniques

Définition

Maladie nécrotico-inflammatoire de la glande hépatique évoluant depuis plus de 6 mois. Les étiologies sont multiples, le risque évolutif majeur est la cirrhose hépatique avec greffe néoplasique.

Diagnostic positif

-Circonstances diagnostiques variables : bilan d'asthénie, sérologie virale de dépistage positive faite chez des patients avec facteurs de risque de contage viral.

-Signes cliniques d'atteinte hépatique : hépatomégalie, ictère, splénomégalie.

-Signes biologiques : hypertransaminasémie ALAT > 2N depuis plus de 6 mois.

-Signes d'hépatopathie chronique au stade de cirrhose hépatique : insuffisance hépatocellulaire, hypertension portale.

-Signes histologiques des hépatites chroniques : nécrose hépatocytaire, infiltrat inflammatoire, et fibrose hépatique.

Classification des hépatites chroniques Score METAVIR (1994)

Fibrose

- 0 : Espace porte (EP) normaux ;
- 1 : EP élargis sans septa
- 2 : EP élargis avec quelques septa
- 3 : Septa sans cirrhose
- 4 : cirrhose

Activité : évaluée par deux types de lésions: **Classifications de ISHAK / SHEUER**

Nécrose parcellaire (NP) :

NP0 : absence de nécrose

NP1 : nécrose focale au contact de quelques EP

NP2 : nécrose diffuse au contact de quelques EP

NP3 : nécrose diffuse au contact de tous les EP

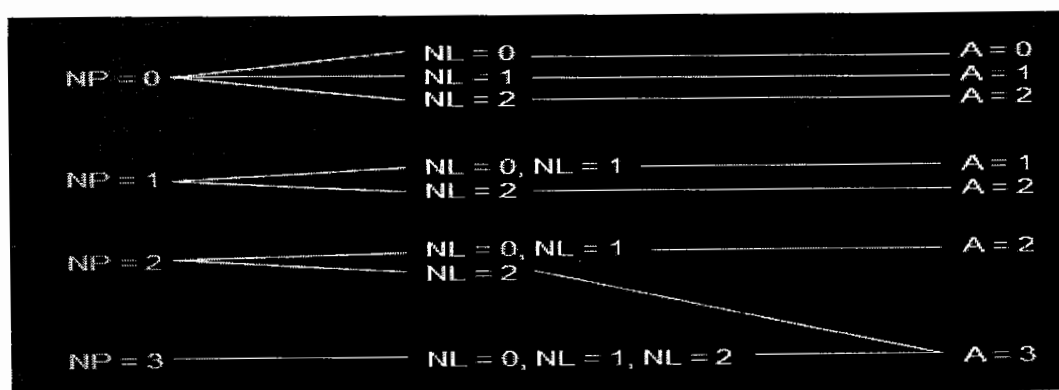
Nécrose lobulaire (NL) :

NL0 : moins d'une nécrose par lobule

NL1 : au moins une nécrose par lobule

NL2 : plusieurs nécroses par lobule ou confluentes ou en pont

Algorithme d'évaluation de l'activité de l'hépatite chronique selon Métavir



Diagnostic étiologique

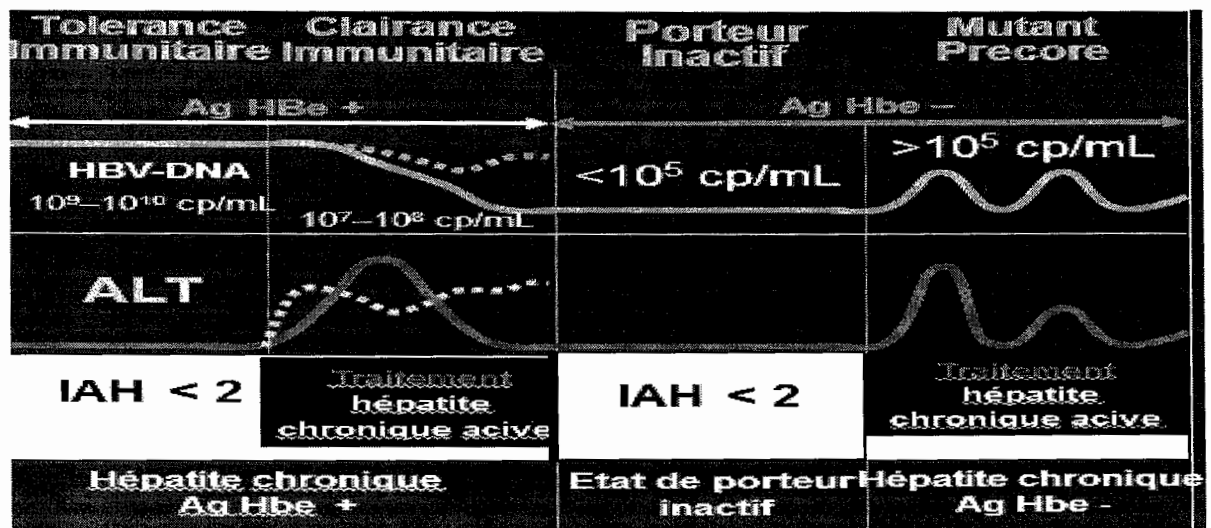
1- Hépatite post virale B

Le diagnostic est porté devant :

- Ag HBs positif
- ALAT élevées (phase de réplication)
- Aspect en verre dépoli ou du cytoplasme des hépatocytes contenant l'Ag HBs.
- Aspect de «noyau sablonneux» (excès d'Ag HBc)
- Ces aspects peuvent se voir avec les autres étiologies mais sont spécifiques au VHB.
- Ag HBs dans le cytoplasme hépatocytaire et Ag HBc à l'immunohistochimie.

Génome VHB par PCR sérique en temps réel, voire sur tissu hépatique en cas de sérologie négative.

Les tests sérologiques, les transaminases et l'histologie font distinguer plusieurs situations (IAH : indice d'activité hépatique)



L'évolution se fait vers

- La cirrhose : évolution de l'hépatite chronique active.
- Le carcinome hépatocellulaire

Complication survenant 20 à 30 ans après l'infection, 2 mécanismes de carcinogénèse :

- Indirect après formation d'une cirrhose (état préneoplasique)
- Direct par oncogénécité du virus B, le DNA viral peut s'intégrer dans le génome de l'hôte, et activer des proto-oncogènes.

Traitement :

But : contrôle prolongé de la charge virale.

La PBH reste un examen essentiel chez la majorité des malades atteints d'hépatite B, en particulier avant d'initier un traitement antiviral.

Interféron pégylé : durant 48 semaines, mais risque de complications infectieuses

Les antiviraux par voie orale : Entecavir, ténofovir...sont mieux tolérés mais la durée du traitement n'est pas définie.

Infection chronique B-D : Ac anti-D +, Ag HBs et Ac anti-HBe positifs.

Histologie : aspect d'hépatite chronique B + hépatite périportale avec inflammation lobulaire prédominante.

Confirmation: Ag D nucléaire, par immunohistochimie ou hybridation in situ.

Traitement: l'interféron peut être utilisé

2- Hépatite post virale C

Problème de santé publique. La sémiologie est silencieuse ou non spécifique avec risque de passage à la chronicité dans 80% des cas et risque d'évolution vers la cirrhose dans 10 à 20% 10 à 20 ans plus tard. Le CHC survient 1 à 4% par an

Clinique: peu ou asymptomatique; asthénie

Cytolyse hépatique avec taux d'ALAT modérément élevé ($< 5 \times \text{Nle}$). Parfois le diagnostic est tardif au stade de cirrhose hépatique.

Des manifestations extra-hépatiques du VHC peuvent exister : cryoglobulinémie mixte, syndrome myéloprolifératif, syndrome sec, glomérulonéphrite membrano-proliférative.

Le diagnostic est porté devant la positivité des Ac anti VHC, et confirmé par la PCR du VHC qui serait positive en cas d'ineffectivité et négative en cas d'infection guéris.

Le génotype du VHC (1, 2, 3, 4, 5) est à déterminer dans le cadre du bilan préthérapeutique, le génotype 1 étant le plus fréquent en Algérie.

Histologie

Activité faible ou modérée

Fréquence des amas lymphoïdes, stéatose macro vacuolaire, hyperplasie kupfférienne, variabilité des lésions d'une zone à l'autre.

Fibrose : seule lésion prédictive de la cirrhose

Traitement :

Le but est la guérison du patient par l'utilisation des antiviraux : Sofosbuvir, Sofosbuvir-Ledipasvir, Daclatasvir, Ribavirine.

Le schéma thérapeutique dépend du génotype virale, de la présence ou non d'une cirrhose hépatique, d'éventuelle survenue de décompensation cirrhotique, et la survenue de l'infection virale C chez les hémodialysés.

3- Hépatites chroniques médicamenteuses

L'origine médicamenteuse des hépatites chroniques est rare, elle représente moins de 2 % des hépatites chroniques. Elle survient après une administration médicamenteuse prolongée d'au moins 6 mois, se manifeste par une cytolysse modérée à début insidieux, et peut être de type hépatitique ou cholestatique. Il est à noter l'association à des marqueurs sériques auto-immuns (anti-nucléaires et/ ou anti-muscle lisse).

Principaux médicaments responsables: l'acide acétylsalicylique, Amineptine, chlorhydrate de papavérine, dantrolène, Halothane, Isoniazide, Méthyl dopa, Nitrofurantoïne, Paracétamol, phénylbutazone, Prophythiouracil, Sulfamides, acétaminophène, clométacine, diclofénac, glifanane,...

Mécanisme: effet toxique directe ou de métabolite (s) ou par une réponse immuno-allergique.

Evolution : Régression lente des lésions après arrêt du traitement (en quelques semaines ou mois)

Histologie : Hépatite chronique active de sévérité variable avec prédominance des lésions dans les régions centrolobulaires, avec infiltrat inflammatoire riche en polynucléaires éosinophiles, présence de granulomes épithélioïdes et giganto-cellulaires, signes de cholestase chronique.

4- Maladie de Wilson

Maladie génétique, autosomale récessive, en rapport avec une surcharge en cuivre.

Le diagnostic est souvent posé avant l'âge de 10 ans, et dans ce cas, la majorité (environ 80%) présente une symptomatologie hépatique et le reste des patients ont des manifestations neuropsychiatriques. Entre 10 et 18ans, 50% présentent des symptômes hépatiques et neuropsychiatriques. Après 18ans, 25% présentent des signes hépatiques et 75% des signes neuropsychiatriques. Les signes cliniques retrouvés sont :

-Anneau de Kayser-Fleischer (KF) caractéristique.

-Anomalies rénales: protéinurie, glucosurie, phosphaturie, amino-acidurie généralisée, hématurie microscopique, néphrolithiase, hémolyse IV chez près de 15% des patients.

-Cardiaques: anomalies écho cardiographiques chez plus de 1/3 des adultes, telles que les arythmies, Hypo TA orthostatique, et modifications histologiques du cœur.

-Squelettiques: déminéralisation osseuse, rachitisme, fractures spontanées, ostéochondrite, chondromalacie, arthrite dégénérative.

Présentation hépatique

Tout patient de moins de 50–60 ans avec élévation chronique des ALAT, sans étiologie précise, doit faire exclure la maladie de Wilson.

Clinique: asthénie, anorexie, douleurs abdominales, nausées, amaigrissement; ictère, aménorrhée, retard pubertaire, œdèmes, poly arthralgies, ascite, hippocratisme digital

Ex: HMG et SMG.

L'anneau de KF est présent dans **50%** des cas.

Autres manifestations: anémie hémolytique minime, histoire familiale,

Le CHC est inhabituel même en cas de cirrhose avancée.

Présentation Neuropsychiatrique

C'est la première manifestation de la maladie chez près de 40–50% des patients ; l'atteinte primaire est motrice avec atteinte extra pyramidale ou un dysfonctionnement cérébral.

L'anneau de KF est présent chez plus de **90%** des patients.

Presque tous les adultes avec une présentation neuropsychiatrique ont une cirrhose sous-jacente compensée.

Lésions histologiques du foie : stéatose macro-vacuolaire, infiltrat cellulaire mononucléé portal, des corps hyalins de Mallory, et un degré variable de fibrose péri portale.

L'immunohistochimie cuprique peut être négative malgré une accumulation massive de Cu dans le foie, et elle peut être positive dans les autres causes d'hépatopathie chronique et de cholestase

Les tests biochimiques permettant de poser le diagnostic sont:

- **Céruloplasmine plasmatique < à 20 mg/dL**
- **Concentration hépatique en cuivre > à 250 µg/g de foie sec (NI < 50)**
- **et le cuivre urinaire des 24 heures > à 100µg**

Test génétique: Génotypage de l'*ATP7B* peut être utile si le diagnostic ne peut être définitivement établi en utilisant les critères cliniques et biochimiques.

Traitement : chélateurs de cuivre

Trientine 1 à 2 g/j, pénicillamine 1 à 2 g/j, Zinc en traitement d'entretien acétate de zinc 50mg 3x/j ou sulfate de zinc 150–220 mg 3x/j.

5- Hémochromatose

Ensemble de surcharges génétiques en fer; 5 principaux types d'hémochromatoses selon le type de mutation génétique. L'hémochromatose de type 1 : forme «classique», la plus fréquente, liée à une mutation majeure du gène HFE localisé sur le bras court du chromosome 6 et appelée C282Y. Le phénotype de la maladie :

Stade 0: absence de toute expression clinico-biologique

Stade 1: simple augmentation du taux de saturation de la transferrine (TS) (> à 45%)

Stade 2: augmentation conjointe des taux de TS et de ferritinémie (> à 300 g/l chez l'homme et > à 200 g/l chez la femme) sans signes cliniques

-Stades 3 et 4: apparition de signes cliniques: stade 3 asthénie chronique, impuissance, arthropathies et pour le stade 4 : pronostic vital mis en jeu (cirrhose avec le risque de carcinome hépatocellulaire, diabète insulino-dépendant, cardiomyopathie).

Diagnostic

• évoquée devant des signes cliniques disparates : fatigue chronique, douleurs articulaires de type inflammatoire, mélanodermie, hépatopathie, diabète, troubles cardiaques, troubles endocriniens ..

• confortée par une hyperferritinémie.

- Éliminer les faux-positifs : la cytolyse hépatique (aiguë ou chronique), l'inflammation, le dysmétabolisme et l'alcoolisme ;

• visualiser et quantifier la surcharge viscérale en fer par l'IRM, en montrant un hyposignal en T2.

- Écarter une surcharge en fer acquise

-supplémentation médicamenteuse en fer;

-pathologie hématologique responsable d'une anémie chronique à l'origine le plus souvent de transfusions à répétition.

Traitement

La saignée ou phlébotomie en éliminant des GR qui sont des cellules particulièrement riches en fer.

6- Déficit en alpha 1 antitrypsine

Maladie génétique à transmission autosomale récessive, liée à une mutation sur le gène *SERPINA 1*. Le phénotype ZZ est plus fréquemment associé à une affection sévère. Le dépistage chez l'adulte repose sur le taux sérique de l'alpha 1 antitrypsine (A1AT). Un taux d'A1AT < à 80mg/ml, doit faire pratiquer le phénotypage AAT. Établir le phénotype exacte ou le génotype aide à déterminer le risque d'hépatopathie, absent avec le phénotype PiSS, présent avec les phénotypes PiSZ et PiZZ. L'hépatopathie tend à se manifester tard dans la vie et la PBF révèle la présence de globules éosinophiliques dans le cytoplasme hépatique, avec réaction PAS positif, lésions de cholestase, stéatose, prolifération néoductulaire, fibrose.

Chez l'enfant en cas de cholestase, une supplémentation en Vitamines liposolubles (A, D, E, K), TG à chaînes moyennes avec acide ursodésoxycholique.

Eviter le tabac et autres polluants permet d'éviter l'emphysème précoce.

La transplantation hépatique est indiquée en cas d'hépatopathie sévère.

7- Hépatite auto-immune

L'hépatite auto-immune est une inflammation non résolutive, d'étiologie inconnue caractérisée par: une nécrose parcellaire (piecemeal necrosis), hyper gamma globulinémie, positivité des auto-anticorps.

L'HAI survient à tout âge, avec nette prédominance féminine.

Présentation clinique

La maladie peut être asymptomatique ou se manifester par des symptômes non spécifiques: asthénie, nausées, arthralgies.

L'ictère est présent dans plus de 50%des cas.

Les autres signes incluent: anorexie, diarrhée, parfois prurit et rarement inconfort de l'hypochondre droit.

Occasionnellement, la présentation est aigue. Parfois, la maladie se présente d'emblée avec une décompensation hépatique (ex ascite, hémorragie variqueuse) et rarement, une complication de l'HAI (aménorrhée secondaire, ménarchie différée) peut être le seul motif de consultation.

Les affections auto immunes associées sont: thyroïdite, MICI, arthrite rhumatoïde.

Examen physique: Hépatomégalie, ictère, l'examen peut être normal, surtout en absence de cirrhose.

Signes de cirrhose fépatique si diagnostic tardif.

La PBH est moins destinée à confirmer le diagnostic qu'à déterminer le stade de la maladie

• Signes constants

Infiltrat portal, Piece meal necrosis ou nécrose d'interface souvent sévère

• Signes évocateurs

Richesse en plasmocytes, rosettes hépatocytaires

• Signes de sévérité

Intensité nécrose péri portale, nécrose en pont surtout porto centrolobulaire, parfois confluyente, cirrhose (dans 30 % des cas au début)

• Signes possibles

Hépatocytes plurinucléés, atteinte des canaux biliaires, formes lobulaires.

8- Hépatite alcoolique

Les entités anatomo-cliniques au cours de la MAF (maladie alcoolique du foie) :

- Stéatose
- Fibrose
- Hépatite alcoolique
- Cirrhose

Le risque relatif de cirrhose augmente avec la quantité d'alcool consommée au dessus d'un seuil de toxicité **autour de 25—30 g/j**.

La toxicité cellulaire de l'alcool dépend de 2 facteurs :

- Le premier est dose-dépendant (quantité et durée)
- Le deuxième correspond à une susceptibilité individuelle (génétique)

Physiopathologie

Le métabolisme oxydatif de l'alcool aboutit à la formation de l'acétaldéhyde par des voies enzymatiques (alcool —désydrégénase, catalase, cytochrome P450E1), il y a accumulation d'acétaldéhyde.

Dg +: notion d'ingestion d'alcool **autour de 25—30 g/j**.

Dg suggéré : -ratio ALAT/ASAT de 2/1,

-GGT > 2X NL,

-Signes d'imprégnation éthylique,

Histologie: lésions caractéristiques de l'hépatite alcoolique aigue sont surimposés à ceux de l'hépatite chronique, avec:

Stéatose et souffrance hépatocellulaire dans la région centrolobulaire

«Satellitose»: infiltrat fait de polynucléaires autour de foyers d'hépatocytes nécrosés

Corps de Mallory

*Fibrose de la paroi de la veine centrolobulaire

*Fibrose périsinusoidale centrolobulaire, puis multicentrique, ponts fibreux et cirrhose

Traitement: abstinence,

Transplantation hépatique des cirrhoses alcooliques sévères Child C ou MELD \geq à 15 après abstinence d'alcool.

9- Stéato-hépatite non alcoolique

Elle fait partie des maladies stéatosiques hépatiques non alcoolique (NAFLD).

Un BMI > à 35, le tour de taille sont de bons indicateurs de l'insulino-résistance et de la stéatose hépatique.

C'est souvent une manifestation hépatique du Sd métabolique qui associe 3 des 4 composants;

- Obésité viscérale
- HTA
- Diabète
- Dyslipidémie (hyper TG, ou HDL bas)

Clinique:

La majorité des sujets avec NAFLD est asymptomatique, le diagnostic est posé devant une anomalie des tests hépatiques ou une stéatose hépatique à l'imagerie, un foie anormal en per opératoire, une hépatomégalie.

Les symptômes habituels sont l'asthénie avec somnolence diurne, les troubles du sommeil, et le renflement.

A l'examen: Obésité fréquente 50%—90% des cas; parfois hépatomégalie, et à un stade avancé ictère, HTP, ascite.

Biologie

-Hyper ALAT modérée; si > à 300 IU/L rechercher une autre étiologie associée.

-Élévation du taux sérique des PAL est parfois la seule anomalie, rarement >2x la LSN

-Tests de fonction hépatique non altérés sauf à un stade tardif de l'affection

-Paramètres hématologiques normaux sauf au stade de l'HTP et hypersplénisme

-Glycémie élevée: 30 à 50% des sujets

-Hyper TG ou un taux bas du HDL cholestérol: 60% des patients.

La PBF reste le meilleur examen permettant de confirmer le diagnostic chez les sujets à risque.

Histologie

Mise en évidence de stéatose macrovésiculaire ou mixte diffuse ou centrolobulaire, une stéato-hépatite centrolobulaire. L'infiltrat inflammatoire est habituellement modérée et de distribution lobulaire essentiellement, principalement à PN neutrophiles ou mixte.

- Nécrose hépatocytaire avec ballonnisation et nécrose focale, inclusions nucléaires de glycogène.

- Corps hyalins de Mallory (inclusions intracellulaires contenant des cytokératines polyphosphorylées, et d'autres molécules)

- Fibrose péri-portale, péri-sinusoïdale, modérée à sévère

- Des signes de cirrhose, lipogranulome, surcharge ferrique

Traitement:

- Modifier le style de vie: amaigrissement, modifications diététiques, activité sportive

- Traitement de la dyslipidémie, du diabète,

- Nombreuses molécules mais efficacité non prouvée: Metformine, Antioxydants (vitamine E), agents Hépatoprotecteurs (Betaine, S-Adenosylmethionine, Acide Ursodesoxycholique)

- Hypolipémiants (fibrates, Statines).

10- Syndrome de chevauchement Overlap syndrome

Association de 2 hépatopathies auto-immunes : hépatite auto-immune (HAI), cholangite sclérosante primitive (CSP), cholangite biliaire primitive (CBP).

11- Hépatite chronique cryptogénétique

Bilan étiologique exhaustif négatif; il faut rechercher une hépatite virale occulte (PCR), HAI séronégative, NASH syndrome.